Santé Canada Health Canada

Votre santé et votre sécurité... notre priorité. *Your health and safety... our priority.*

Projet de directive PRO2017-01

Cadre d'évaluation des risques cumulatifs

(also available in English)

Le 1 mars 2017

Ce document est publié par l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire de Santé Canada. Pour de plus amples renseignements, veuillez communiquer avec :

Publications
Agence de réglementation de
la lutte antiparasitaire
Santé Canada
2720, promenade Riverside
I.A. 6607 D
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Internet : pmra.publications@hc-sc.gc.ca
santecanada.gc.ca/arla
Télécopieur : 613-736-3758
Service de renseignements :
1-800-267-6315 ou 613-736-3799
pmra.infoserv@hc-sc.gc.ca

Canada

ISSN : 1197-7418 (imprimée)
1925-1211 (en ligne)

Numéro de catalogue : H113-8/2017-1F (publication imprimée)
H113-8/2017-1F-PDF (version PDF)

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par le ministre de Santé Canada, 2017

Tous droits réservés. Il est interdit de reproduire ou de transmettre l'information (ou le contenu de la publication ou du produit), sous quelque forme ou par quelque moyen que ce soit, reproduction électronique ou mécanique, photocopie, enregistrement sur support magnétique ou autre, ou de la verser dans un système de recherche documentaire, sans l'autorisation écrite préalable du ministre de Travaux publics et Services gouvernementaux Canada, Ottawa (Ontario) K1A 0S5.

Table des matières

1.0 Sommaire 1
2.0 Introduction 1
3.0 Méthodes d'évaluation des risques cumulatifs 3
3.1 Méthode de l'indice de danger 4
3.2 Méthode de la marge d'exposition 4
3.3 Méthode du facteur de puissance relative 5
4.0 Éléments pris en compte dans la définition des groupes ayant un mécanisme commun 6
4.1 Regroupement préliminaire 7
4.2 Affinement du groupe 8
5.0 Cadre d'évaluation des risques cumulatifs 9
5.1 Évaluation des dangers 10
5.2 Évaluation de l'exposition 10
6.0 Caractérisation des risques 11
7.0 Incertitudes et difficultés 12
8.0 Conclusions 12
9.0 Prochaines étapes 13
Annexe I Cadre de l'OMS et du PISSC concernant l'évaluation des risques liés à l'exposition combinée à plusieurs substances chimiques (adaptation de l'ouvrage de M.E. Meek et coll. [2011], *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 60 : S1-S14) 15
Références 17
Glossaire 19

1.0 Sommaire

Le présent document décrit le cadre et la méthodologie que l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) de Santé Canada va suivre pour évaluer les effets cumulatifs des pesticides ayant un mécanisme de toxicité commun. Il remplace le *Document de principes : Guide pour identifier les pesticides qui ont un mécanisme de toxicité commun afin d'évaluer les risques pour la santé* (SPN2001-01) publié par Santé Canada en 2001. Le document s'appuie aussi sur la réponse de Santé Canada au rapport de 2015 de la Commissaire à l'environnement et au développement durable concernant la sécurité des pesticides, dans laquelle l'ARLA avait indiqué son intention d'établir une méthodologie d'évaluation des effets cumulatifs pour l'exercice 2017-2018[1]. Le document reprend également des approches utilisées par d'autres organismes de réglementation des substances chimiques, et il expose des méthodes générales d'évaluation des risques cumulatifs fondées sur les comportements additifs qu'ont ces substances chimiques lorsqu'elles sont combinées. Enfin, il présente une démarche progressive pour identifier les pesticides qui appartiennent à un groupe ayant un mécanisme commun; cette démarche comprend des critères initiaux de classement et des considérations relatives à l'établissement de ces groupes au mécanisme commun. Un cadre progressif souple concernant l'évaluation des volets exposition et dangers est aussi présenté pour faciliter l'affinement de ces paramètres dans la mesure nécessaire pour l'évaluation des risques cumulatifs et ainsi assurer l'utilisation efficace des ressources. Bien que le présent document vise à résumer les éléments de la caractérisation des risques cumulatifs, il aborde aussi quelques-unes des incertitudes et des difficultés liées à l'ensemble des méthodes d'évaluation des effets cumulatifs.

L'ARLA acceptera les commentaires formulés par écrit au sujet de la présente proposition pendant 45 jours à partir de sa date de publication. Veuillez transmettre vos commentaires aux Publications, dont les coordonnées figurent en page couverture.

2.0 Introduction

Pour les besoins de la présente politique, l'évaluation des effets cumulatifs vise à déterminer les risques liés à l'exposition concomitante à deux ou plusieurs substances chimiques provoquant un ou plusieurs effets toxiques communs par la même, ou essentiellement la même, séquence d'évènements biochimiques (c'est-à-dire qui ont un mécanisme de toxicité commun). On évalue les voies d'exposition (orale, cutanée et par inhalation) et les milieux d'exposition (par exemple, aliments, eau potable, milieu résidentiel) ayant un mécanisme de toxicité commun pour déterminer le potentiel d'effets cumulatifs d'après la probabilité d'exposition simultanée à plusieurs de ces substances chimiques. L'évaluation des risques cumulatifs est destinée à explorer la probabilité qu'une faible exposition simultanée à des substances chimiques précises comporte des risques pour la santé équivalents ou supérieurs à ceux liés à une exposition plus élevée à l'une de ces substances chimiques prises individuellement.

La prise en compte des effets cumulatifs des pesticides, requis en vertu de la modernisation de la réglementation canadienne sur les pesticides, repose sur l'application d'une démarche scientifique moderne. Plus spécifiquement, les articles 7, 11 et 19 de la *Loi sur les produits antiparasitaires* (LPA, 2006) prescrivent de considérer les « renseignements disponibles sur [...]

[1] http://www.hc-sc.gc.ca/cps-spc/pest/part/protect-proteger/pesticide-safety-securite-pesticide/index-fra.php

les effets cumulatifs du produit antiparasitaire et d'autres produits antiparasitaires ayant un mécanisme de toxicité commun » dans l'évaluation des risques d'un pesticide pour la santé. Dans certains groupes scientifiques, une exposition à plusieurs substances chimiques par plusieurs voies et milieux est appelée une exposition combinée plutôt qu'une exposition cumulative; cependant, la terminologie employée dans le présent document correspond à celle utilisée dans la LPA pour l'évaluation des pesticides. La présente politique ne s'étend pas aux mélanges de substances chimiques susceptibles d'entraîner des effets cumulatifs par des mécanismes de toxicite différents; il importe néanmoins de souligner qu'il s'agit d'un secteur d'intérêt pour les organismes de réglementation internationaux qui doit être surveillé de près.

Une évaluation des effets cumulatifs des pesticides sur la santé humaine est différente d'une évaluation globale, qui aborde les risques en fonction de l'exposition (non professionnelle) à une seule substance chimique par toutes les voies et tous les milieux pertinents. Les évaluations globales, qui sont réalisées dans le cadre de l'examen de tout pesticide faisant l'objet d'une demande d'homologation ou de réévaluation, sont appuyées par des politiques (Santé Canada, 2003).

À l'heure actuelle, l'ARLA évalue individuellement tous les pesticides qui appartiennent à un groupe ayant un mécanisme commun dans le cadre de son programme de réévaluation. Il est essentiel de mettre à jour les valeurs de toxicité et d'exposition des substances chimiques individuelles avant de passer à la tâche complexe que sera l'évaluation de leurs effets cumulatifs. L'ARLA, qui a entrepris des évaluations des effets cumulatifs des pesticides qui sont des métabolites connus d'un autre pesticide (par exemple, acéphate et méthamidophos), continue de perfectionner ses méthodes dans ce domaine scientifique émergent. L'ARLA surveille constamment l'élaboration de nouvelles méthodes ainsi que les évaluations d'effets cumulatifs spécifiques ailleurs dans le monde afin de déterminer leur pertinence pour le contexte canadien.

Le présent document décrit un cadre destiné à faciliter l'évaluation des risques cumulatifs liés aux pesticides ayant un mécanisme de toxicité commun. Le cadre n'a aucune valeur normative : il a été conçu comme un guide à l'intention des personnes devant évaluer les risques cumulatifs et comme un moyen de communiquer les pratiques actuelles aux parties intéressées. Le document présente des méthodes générales pour l'évaluation des risques cumulatifs, des points à considérer pour déterminer quels pesticides appartiennent à un groupe ayant un mécanisme commun, une démarche progressive prévoyant des niveaux croissants d'affinement des dangers et des expositions, des éléments de caractérisation des risques et une analyse des incertitudes. Le cadre s'appuie sur les travaux réalisés par d'autres programmes de Santé Canada, par des partenaires de l'Accord de libre-échange nord-américain (ALENA) comme la United States Environmental Protection Agency (EPA) et par des organisations internationales réglementaires et scientifiques.

L'ARLA s'attend à ce que l'harmonisation du cadre et de la méthodologie avec les démarches des autres organismes de réglementation lui permette d'utiliser les évaluations des effets cumulatifs réalisées par ces organismes, en tout ou en partie, pourvu qu'elles soient pertinentes pour le contexte canadien.

3.0 Méthodes d'évaluation des risques cumulatifs

Pour évaluer les risques liés à des substances chimiques ayant un mécanisme de toxicité commun, il n'est pas nécessaire de comprendre parfaitement la séquence d'évènements moléculaires requise pour produire un résultat biologique donné. Il est plus important de comprendre les principaux évènements cytologiques et biochimiques qui font suite à une interaction chimique. En ce sens, le concept de mode d'action, souvent utilisé dans l'évaluation des risques de cancer et généralement considéré comme nécessitant une description moins détaillée des évènements qu'à l'échelle moléculaire, est applicable. Plus récemment, le terme « parcours de résultats nocifs » a été utilisé pour associer un ou plusieurs évènements moléculaires déclencheurs à des degrés progressifs d'organisation biologique à l'échelle de l'individu ou de la population. Le mécanisme de toxicité, le mode d'action et le parcours de résultats nocifs sont tous des concepts semblables qui servent à déterminer les principaux évènements définissant un groupe ayant un mécanisme commun.

Pour qu'un effet cumulatif survienne, il doit y avoir une exposition simultanée à plusieurs substances chimiques. Une fois combinées, les substances chimiques peuvent agir de trois façons : indépendamment, par interaction (synergie ou antagonisme) ou par additivité. Les substances chimiques qui agissent indépendamment le font par des modes d'action différents; elles sont appelées mélanges complexes. En raison de leur nature, les substances chimiques à action indépendante ne font l'objet d'aucune évaluation des effets cumulatifs, conformément à la réglementation en vigueur sur les pesticides.

Les interactions englobent les actions synergiques et antagonistes de plusieurs substances combinées. Du point de vue de la santé publique, les interactions synergiques sont préoccupantes, car l'hypothèse d'additivité par défaut peut entraîner une sous-estimation du risque; cela dit, les interactions synergiques sont plutôt rares. L'analyse des données indique que l'importance des sous-estimations est relativement faible (Commission européenne, 2009 et 2012).

Les substances chimiques dont le mode d'action est le même, appelées mélanges simples lorsqu'elles sont combinées, peuvent être caractérisées comme ayant un comportement additif. Le concept d'addition des doses ou des concentrations suppose l'absence d'interaction chimique, mais tient compte du fait que l'action combinée sera plus grande que la somme des actions individuelles de chaque substance. Pour les besoins de l'évaluation des risques cumulatifs, tels que décrits dans le présent document, une action additive est l'hypothèse par défaut utilisée par la plupart des organismes de réglementation (EPA, 2002; European Food Safety Authority, 2008).

Les méthodes les plus courantes d'addition des doses ou des concentrations sont celles de l'indice de danger, de la marge d'exposition et du facteur de puissance relative. Ces méthodes sont décrites en plus grand détail ci-dessous. Le choix de la méthode pour une évaluation des risques cumulatifs dépend en grande partie du contexte de l'évaluation, des données disponibles et du degré d'affinement nécessaire. Rien n'empêche d'utiliser une autre méthode, mais celle-ci doit être scientifiquement défendable, bien documenté et communiquée de façon transparente.

3.1 Méthode de l'indice de danger

La méthode de l'indice de danger est une démarche simple et souple qui consiste à additionner les quotients de risque (QR) individuels de chaque substance chimique faisant partie d'un groupe visé par une évaluation des risques cumulatifs. Le QR est le rapport entre l'exposition à une substance chimique individuelle et sa valeur de référence. La valeur de référence correspond au quotient du point de départ (c'est-à-dire la dose sans effet nocif observé [DSENO], la dose minimale entraînant un effet nocif observé [DMENO] ou la limite inférieure de confiance de la dose de référence) par le facteur d'évaluation global (c'est-à-dire le produit des facteurs d'incertitude et du facteur prescrit par la LPA). Le facteur prescrit par la LPA est une marge de sécurité exigée par la Loi qui est destinée à conférer une protection particulière aux nourrissons et aux enfants (Santé Canada, 2008). Un indice de danger supérieur à 1 indique un risque potentiel pour la santé. Il importe de souligner qu'en raison de l'accent mis sur l'effet commun, les points de départ utilisés dans une évaluation des risques cumulatifs peuvent différer de ceux utilisés dans l'évaluation des risques d'une substance chimique individuelle, peu importe la méthode employée.

$$\text{Quotient de risque} = \frac{\text{Exposition}}{\text{Valeur de référence}} \qquad \text{Valeur de référence} = \frac{\text{Point de départ}}{\text{Facteur d'évaluation global}}$$

$$\text{Indice de danger} = \frac{\text{Exposition}_1}{\text{Valeur de référence}_1} + \frac{\text{Exposition}_2}{\text{Valeur de référence}_2} \ldots + \ldots \frac{\text{Exposition}_n}{\text{Valeur de référence}_n}$$

Cette méthode permet d'appliquer des facteurs d'incertitude propres aux substances chimiques, peu importe qu'ils soient utilisés pour des motifs scientifiques (par exemple, extrapolation de données à court terme à un scénario à long terme) ou pour des considérations stratégiques (par exemple, facteur prescrit par la LPA). Il importe néanmoins de souligner que l'application de ces facteurs d'incertitude peut masquer l'activité relative des substances chimiques d'un groupe ayant un mécanisme commun et, du même coup, accroître l'incertitude globale du groupe en question.

3.2 Méthode de la marge d'exposition

La marge d'exposition (ME) d'une substance chimique est le rapport entre son point de départ et l'exposition à celles-ci. Pour vérifier le caractère adéquat d'une ME, on la compare à une ME cible correspondant aux limites (c'est-à-dire le produit des facteurs d'incertitude et du facteur prescrit par la LPA) associées à la substance chimique. La méthode de la marge d'exposition (ME_{totale}) consiste à calculer la moyenne harmonique des ME de chaque substance chimique d'un groupe visé par une évaluation des risques cumulatifs (voir l'équation ci-dessous). Cette méthode ne prend pas en considération les limites associées à chaque évaluation : ce sont les limites associées au groupe ayant un mécanisme commun qui sont utilisées pour établir la ME cible du groupe. Le groupe de substances chimiques est considéré comme présentant un risque pour la santé si la ME_{totale} est inférieure à la ME cible ou au facteur d'évaluation global (c'est-à-dire le produit des facteurs d'incertitude et du facteur prescrit par la LPA).

$$\text{ME} = \frac{\text{Point de départ}}{\text{Exposition}}$$

$$ME_{totale} = \frac{1}{\frac{1}{ME_1} + \frac{1}{ME_2} \ldots + \ldots \frac{1}{ME_n}}$$

L'ARLA utilise cette méthode pour réaliser des évaluations globales de pesticides individuels. Bien que la méthode ne quantifie pas les limites de la base de données pour chaque substance chimique du groupe d'évaluation, elle reste une manière simple et souple d'évaluer les risques cumulatifs.

3.3 Méthode du facteur de puissance relative

La méthode du facteur de puissance relative, plus complexe que les autres, est fondée sur l'observation d'effets semblables en lien avec des substances chimiques ayant un mécanisme d'action commun. Cette méthode consiste à choisir une substance chimique index dans un groupe visé par une évaluation des risques cumulatifs et à la comparer avec les autres substances du groupe. La substance index devrait faire l'objet d'une base de données solide et être représentative de l'ensemble des substances chimiques du groupe d'évaluation. Le facteur de puissance relative (FPR), ou facteur d'échelle, est calculé en divisant le point de départ d'une mesure de l'effet de la substance chimique index, appelée dose efficace (DE), par le point de départ de la même mesure d'effet sur une substance chimique donnée. Par exemple, la dose efficace de la substance chimique index produisant une réponse de 10 % est comparée à la dose efficace de chaque substance chimique à l'essai dans le groupe d'évaluation produisant aussi une réponse de 10 %.

$$FPR_1 = \frac{DE_{index}}{DE_1}$$

Dans les cas où l'importance des facteurs d'incertitude est la même pour chaque substance chimique du groupe d'évaluation, cette valeur devrait être utilisée à titre de ME cible pour les expositions combinées (voir le tableau 1, exemple 1). Inversement, dans les cas où les facteurs d'incertitude varient d'une substance chimique à l'autre, on peut multiplier le facteur de puissance relative de chaque substance chimique par le facteur respectif pour obtenir un FPR ajusté (voir le tableau 1, exemple 2). Les facteurs utilisés pour ajuster le FPR ne devraient pas être comptés en double dans la ME cible pour les expositions combinées. Par exemple, dans l'exemple 2 du tableau 1, le facteur d'incertitude tenant compte de l'extrapolation interspécifique et du facteur prescrit par la LPA n'est pas le même pour les trois substances chimiques. On doit donc calculer un FPR ajusté pour chaque substance chimique en multipliant le FPR par le facteur d'incertitude tenant compte de l'extrapolation interspécifique et du facteur prescrit par la LPA pour chaque substance. Comme le facteur d'incertitude tenant compte de la variabilité intraspécifique est le même pour les trois substances chimiques (10 fois) et qu'il n'a pas été utilisé pour calculer le FPR ajusté, il constitue le fondement de la ME cible pour les expositions combinées.

Une fois que le facteur de puissance relative (ajusté ou autre) a été calculé pour chaque substance chimique, l'exposition aux substances peut être convertie en dose équivalente de la substance chimique index (en multipliant les estimations de l'exposition à une substance donnée par son FPR respectif) et comparée au point de départ de la substance chimique index et à la ME cible pour les expositions combinées.

Tableau 1 Exemples d'incorporation des facteurs d'incertitude dans la méthode du FPR

Substance chimique	FPR	FI_A	FI_H	LPA	FPR ajusté	ME cible
Exemple 1						
Substance chimique index A	1	10	10	1	–	100 ($FI_A \times FI_H \times$ LPA)
Substance chimique B	2,5	10	10	1	–	
Substance chimique C	0,4	10	10	1	–	
Exemple 2						
Substance chimique index X	1	10	10	1	10	10 (FI_H)
Substance chimique Y	3	3	10	1	9	
Substance chimique Z	0,01	10	10	3	0,3	

FI_A = facteur d'incertitude tenant compte de l'extrapolation interspécifique (de l'animal à l'humain)
FI_H = facteur d'incertitude tenant compte de la variabilité intraspécifique (chez l'humain)
LPA = facteur prescrit par la LPA

La méthode du FPR marque une amélioration dans la normalisation de la mesure des doses des substances chimiques d'un groupe d'évaluation, mais elle est largement dépendante de la qualité et de l'accessibilité des données toxicologiques appropriées. Bien qu'elle permette de prendre en compte l'activité et les incertitudes liées à chaque substance chimique, cette méthode a pour inconvénient de reposer sur l'hypothèse selon laquelle les courbes dose-réponse ont toutes une forme semblable. La méthode a été utilisée par l'EPA pour évaluer les risques cumulatifs de plusieurs classes de pesticides, comme les organophosphorés et les N-méthylcarbamates.

4.0 Éléments pris en compte dans la définition des groupes ayant un mécanisme commun

Un mécanisme de toxicité commun s'entend de tout effet toxique produit par deux ou plusieurs substances chimiques à la suite de la même, ou essentiellement la même, séquence d'évènements biochimiques. Il importe de ne pas confondre « mécanisme de toxicité » et « site d'action toxique ». De même, dans le cas de certaines substances chimiques, le site de l'effet toxique peut différer du site d'action toxique. Par exemple, l'adénohypophyse serait le site d'action toxique

d'une substance chimique inhibant la sécrétion de la thyréostimuline (mécanisme de toxicité), mais la thyroïde serait le site de l'effet toxique qui en découle (hypothyroïdie). Il est possible qu'une autre substance chimique cause aussi l'hypothyroïdie, mais par un mécanisme de toxicité différent, tel que l'inhibition de la sécrétion de thyroxine et de triiodothyronine; dans ce cas, le site de l'effet toxique et le site d'action toxique seraient les mêmes.

De nombreuses substances chimiques peuvent provoquer plus d'un effet toxique, selon le degré d'exposition, par divers mécanismes de toxicité se produisant à divers sites d'action toxique. Une substance chimique peut néanmoins provoquer plusieurs effets toxiques à plusieurs sites par un seul mécanisme de toxicité se produisant à un seul site d'action toxique (par exemple, effets en aval de l'inhibition de la transformation du cholestérol en hormones corticostéroïdes dans le cortex surrénal).

L'ARLA suit une démarche fondée sur le poids de la preuve pour appuyer l'élaboration d'hypothèses sur les mécanismes de toxicité. Un élément d'information unique est généralement insuffisant pour la caractérisation d'un mécanisme de toxicité spécifique ou commun, qui doit s'appuyer sur l'analyse de plusieurs éléments d'information et des relations entre eux.

4.1 Regroupement préliminaire

Le processus d'évaluation des risques cumulatifs commence par la formation d'un groupe préliminaire des substances chimiques pouvant causer un effet toxique commun par un mécanisme de toxicité commun. Ce regroupement préliminaire est fondé sur au moins un des critères ci-dessous.

Similarité de la structure

Il est présumé que les substances chimiques qui ont des structures analogues peuvent contenir un toxophore commun et interagir de façon analogue avec les sites moléculaires cellulaires, provoquant ainsi un effet toxique commun. Cette présomption s'applique à toutes les substances chimiques dont la biotransformation chez les mammifères entraîne la formation d'un toxophore commun par métabolisme. Les données sur les relations structure-activité, sur la modélisation quantitative des relations structure-activité et sur les alertes structurales peuvent faciliter l'identification des analogues chimiques.

Similarité du mécanisme d'action

a) Mécanisme général de toxicité chez les organismes nuisibles : les mécanismes par lesquels certains pesticides sont toxiques pour l'humain sont fondamentalement semblables ou, dans certains cas, identiques aux mécanismes de toxicité voulus pour les organismes nuisibles.

b) Mécanisme général de toxicité chez les mammifères : fondé sur la possibilité que des substances chimiques connues pour avoir le même mécanisme général de toxicité causent un effet toxique commun. Le découplage de la phosphorylation oxydative est un exemple de mécanisme général de toxicité.

Similarité de l'effet toxique

> Il est possible qu'un effet toxique donné ayant été observé chez des animaux de laboratoire ou chez l'humain soit commun (c'est-à-dire concordant au chapitre du site et de la nature) à de nombreuses substances chimiques et qu'il soit dû au même mécanisme. Comme ce type de regroupement est fondé sur la fonction, et non sur la structure, il réunit des substances chimiques non analogues sur le plan de la structure qui provoquent un effet toxique commun par un même mécanisme, mais qui n'auraient peut-être pas été identifiées avec les méthodes fondées exclusivement sur la similarité de la structure ou du mode d'action.

Les effets toxiques ne peuvent pas tous servir de critères préliminaires de regroupement des substances chimiques. Ceux qui ont de nombreuses causes différentes possibles, ou qui peuvent être définis comme étant d'origine non spécifique, ne conviennent pas comme critères de base pour le regroupement initial des substances chimiques. Ces effets, qui comprennent notamment la modification du poids corporel et la mort, peuvent être dus à de nombreux facteurs hétérogènes; ils sont rarement utiles pour éclaircir des mécanismes de toxicité. Ces effets généraux ne sont normalement pas utilisés comme critères de base pour un regroupement initial. Lors du regroupement préliminaire, l'ARLA réunit les substances chimiques qui causent plusieurs effets toxiques par un mécanisme commun à un site d'action toxique; ces substances doivent avoir en commun au moins un des effets toxiques en question.

Après le regroupement initial des substances chimiques, l'ARLA entreprend une évaluation détaillée des données toxicologiques existant sur les substances pour cerner et caractériser les effets toxiques associés à chacune d'elles et pour déterminer lesquelles des substances causent un effet toxique commun (c'est-à-dire concordant au chapitre du site et de la nature). Les données toxicologiques présentées à l'appui des demandes d'homologation sont la principale source d'information de l'ARLA. Cependant, l'ARLA peut aussi utiliser des données toxicologiques issues d'autres études, par exemple celles figurant dans des rapports réglementaires ou dans la documentation scientifique publiée. Les substances chimiques ayant plus d'un effet toxique en commun avec d'autres substances peuvent être classées dans plus d'un groupe.

L'ARLA ne se fonde pas exclusivement sur le regroupement préliminaire pour déterminer si des substances chimiques présentent un mécanisme de toxicité commun. Seules les substances chimiques causant un effet toxique commun par un mécanisme commun (déterminées par l'examen approfondi décrit ci-dessous) sont incluses par l'ARLA dans l'évaluation des risques cumulatifs.

4.2 Affinement du groupe

L'étape suivante du processus d'examen consiste à déterminer les mécanismes par lesquels les substances chimiques du groupe préliminaire causent le ou les effets toxiques. Une fois que les évènements biochimiques et moléculaires critiques pour la toxicité de chaque substance chimique ont été adéquatement définis, ils peuvent être comparés et les substances chimiques dont la toxicité repose sur un mécanisme commun peuvent être identifiées. L'ARLA mène son évaluation en se fondant sur ses propres examens antérieurs, sur la documentation scientifique existante, sur les bases de données toxicologiques, ainsi que sur les renseignements provenant

des titulaires, de l'EPA et d'autres organismes de réglementation, et elle s'assure que le mécanisme concorde avec les théories et les connaissances actuelles en matière de toxicologie et qu'il soit jugé scientifiquement plausible par l'ARLA.

Dans le cas des substances chimiques dont les mécanismes de toxicité ne sont pas connus ou bien compris, ou pour lesquelles il n'existe pas de données mécanistiques directes, l'ARLA analysera les données existant sur la structure, la pharmacocinétique et la toxicité du pesticide, de son toxophore et de ses analogues. Une méthode fondée sur le poids de la preuve sera utilisée pour déterminer les évènements biochimiques critiques qui interviennent dans la toxicité. Des similitudes mécanistiques peuvent être présentées à l'appui d'un mécanisme de toxicité commun, par exemple des interactions analogues du pesticide avec des cibles biologiques identiques ou semblables ou des transformations métaboliques semblables produisant des métabolites communs ou chimiquement analogues qui interagissent avec des cibles biologiques semblables ou interviennent autrement dans la toxicité. Les substances chimiques qui provoquent un effet toxique commun par des mécanismes différents sont exclues du groupe.

5.0 Cadre d'évaluation des risques cumulatifs

Une fois que le groupe ayant un mécanisme commun a été fixé, on peut procéder à l'évaluation des expositions cumulatives aux substances chimiques de ce groupe. L'ARLA favorise l'utilisation du cadre de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et du Programme international de la sécurité des substances chimiques (PISSC) pour optimiser l'efficacité de cette tâche (Meek et coll., 2011). Le cadre prévoit pour l'évaluation des expositions et des dangers une démarche progressive où chaque niveau est plus précis (c'est-à-dire moins prudent et incertain) que le précédent. Au fil des niveaux, le processus d'évaluation devient de plus en plus complexe et nécessite de plus en plus de données. Le cadre de l'OMS et du PISSC a aussi été utilisé par les organismes de réglementation responsables du Plan de gestion des produits chimiques du Canada (Santé Canada, Environnement Canada, 2015). Ce processus itératif est semblable au cadre d'analyse préliminaire de l'EPA (EPA, 2015).

L'annexe 1 présente une représentation conceptuelle du cadre, telle qu'établie par l'OMS et le PISSC, qui constitue la base de la démarche de l'ARLA. Les éléments du cadre ne sont pas fixes; ils dépendent des données disponibles. Il n'est pas nécessaire d'évaluer les volets exposition et dangers au même niveau; ce sont les données disponibles qui déterminent l'affinement possible de l'évaluation de chaque volet. L'agent d'évaluation des risques doit seulement se rendre jusqu'au niveau où le risque ne dépasse plus le niveau préoccupant; si un risque inacceptable est encore présent au dernier niveau, des mesures réglementaires doivent être prises.

Conformément à l'approche visant à conserver les ressources lors des évaluations et à se concentrer sur les questions critiques, l'ARLA utilisera des évaluations déjà faites (en tout ou en partie) par d'autres organismes ayant réalisé une évaluation des risques cumulatifs. Dans ces cas, l'évaluation doit être applicable au contexte canadien et conforme aux exigences de la politique en vigueur.

Une description des niveaux d'affinement des volets exposition et dangers est présentée ci-dessous. Le contenu de chaque niveau n'a aucune valeur normative : il vise plutôt à indiquer les mesures progressives pouvant être prises dans le cadre d'une analyse.

5.1 Évaluation des dangers

Au niveau le plus général (niveau 0), il est présumé que toutes les substances chimiques d'un groupe ayant un mécanisme commun ont la même activité et que le point de départ de la substance la plus puissante du groupe est utilisé pour l'évaluation. Bien que cette hypothèse soit prudente, elle peut servir de méthode d'évaluation initiale pour déterminer si un affinement est nécessaire et, si oui, dans quelle mesure. De même, lors de l'évaluation préliminaire, il est possible d'utiliser le point de départ le plus faible pour une substance chimique, et non le point de départ le plus pertinent.

Au niveau suivant (niveau 1), on peut intégrer dans l'évaluation des renseignements sur chacune des substances chimiques du groupe ayant un mécanisme commun afin d'obtenir des mesures relatives de l'activité. Les points de départ comme les DSENO et les DMENO pour les effets apicaux des substances chimiques peuvent être utilisés.

Au niveau suivant (niveau 2), l'incorporation de renseignements sur le mode d'action, le cas échéant, peut affiner davantage l'évaluation. L'utilisation de doses de référence améliore la comparaison des activités, car elle permet de déterminer la dose associée à une réponse définie (par exemple, modification de 10 % du paramètre d'intérêt) pour chaque substance chimique du groupe ayant un mécanisme commun. Ces résultats facilitent l'évaluation de l'activité de chaque substance par rapport à celle de la substance chimique index du groupe et l'expression de cette activité sous forme de dose équivalente de la substance chimique index ou de facteur de puissance relative.

Au niveau le plus élevé (niveau 3), les analyses sont hautement sophistiquées. Elles peuvent comprendre des données supplémentaires sur le mode d'action, sur la toxicocinétique et sur la toxicodynamique. Des modélisations de données et des techniques probabilistes peuvent être utilisées, bien qu'elles dépendent de la quantité, de la qualité, de la puissance et de la fiabilité des données disponibles.

5.2 Évaluation de l'exposition

Au niveau le plus général (niveau 0), il est présumé que le calcul de l'exposition repose sur des estimations semi-quantitatives. Les estimations semi-quantitatives de l'exposition, qui sont fondées sur des données limitées et quelques hypothèses très simples, servent à établir un scénario de la pire éventualité. On peut aussi établir un scénario de la meilleure éventualité lors de l'évaluation préliminaire.

Au niveau suivant (niveau 1), des scénarios d'exposition génériques sont évalués en fonction d'estimations ponctuelles prudentes. Ces hypothèses fournissent une évaluation des risques prudente en l'absence de données plus précises et fiables sur l'exposition et s'appliquent à un éventail d'utilisations semblables faisant l'objet d'un nombre limité de paramètres. Cependant, si les estimations des risques issues de ces hypothèses prudentes sont jugées acceptables, aucune évaluation approfondie n'est nécessaire.

Au niveau suivant (niveau 2), on combine des données spécifiques à des substances chimiques, ou plus détaillées et fiables sur des paramètres importants, ainsi que des facteurs d'atténuation des risques, pour améliorer l'évaluation des risques liés à l'exposition. Bien que les résultats soient prudents, ils produisent des estimations de l'exposition plus réalistes qu'aux niveaux inférieurs.

Au niveau le plus élevé (niveau 3), des modélisations de données et des techniques probabilistes peuvent être utilisées. Cette démarche nécessite des renseignements représentatifs sur l'exposition associée aux scénarios d'intérêt, de même que sur les populations pertinentes et les diverses utilisations dans les populations. La portée de ces analyses poussées dépend de la quantité, de la qualité, de la puissance et de la fiabilité des données disponibles.

6.0 Caractérisation des risques

Les études de cas menées par l'OMS et le PISSC ont montré que les affinements de l'évaluation de l'exposition se traduisent par les gains les plus importants sur le plan de la caractérisation des risques (Meek, 2013). La différence entre les niveaux inférieur et supérieur de l'évaluation des expositions sera vraisemblablement plus grande qu'entre ceux de l'évaluation des dangers, étant donné que l'évaluation des expositions repose davantage sur des hypothèses. La définition des dangers, particulièrement au niveau supérieur, est plutôt limitée par le manque de données sur le mode d'action, sur la toxicocinétique et sur la toxicodynamique.

Lors de l'évaluation de l'exposition cumulative, il convient d'intégrer uniquement les expositions susceptibles de se produire conjointement durant l'intervalle critique pour l'effet toxique commun. Pour surmonter les difficultés posées par les scénarios d'exposition complexes, il faut des méthodes permettant d'évaluer les effets de plusieurs substances chimiques par des voies et des milieux d'exposition différents sur plusieurs périodes. Les évaluations des risques devraient prendre en considération l'ensemble des sources, des voies et des milieux d'exposition pouvant contribuer à l'exposition totale d'un individu.

La caractérisation des risques est primordiale, étant donné la complexité de l'évaluation des risques cumulatifs. Chaque évaluation doit clairement établir les pesticides et les scénarios d'exposition à l'étude, la nature et la qualité des données disponibles, et les méthodes d'estimation. Il est essentiel que les incertitudes et les hypothèses soient accompagnées d'une description des points forts et des limites des données. Le degré de risque global peut être exprimé de différentes manières, selon les méthodes déterministes et probabilistes utilisées, et il peut traduire une série ou une gamme d'estimations fondées sur les nombreux paramètres d'entrée de l'évaluation. Les estimations des risques peuvent être propres à des tranches d'âge, à des durées d'exposition ou à des régions géographiques, si les données le permettent. La cible à l'égard de laquelle les estimations des risques cumulatifs sont évaluées devrait incorporer les facteurs d'incertitude correspondant à l'ensemble du groupe visé par l'évaluation des risques cumulatifs (par exemple, facteurs tenant compte de l'extrapolation interspécifique et de la variabilité intraspécifique) ainsi que le facteur prescrit par la LPA.

L'acceptabilité des estimations des risques cumulatifs doit aussi prendre en compte la direction et l'importance du biais dans les données et la fiabilité des données. Des analyses de la sensibilité peuvent aider à déterminer l'influence de divers paramètres sur l'évaluation et contribuer à l'élaboration de mesures d'atténuation des risques en faisant ressortir les facteurs de risque.

Dans les cas où l'ARLA utilise des évaluations des risques cumulatifs réalisées par d'autres organisations, elle doit absolument présenter une description de l'évaluation et de son acceptabilité pour le contexte canadien. Peu importe la démarche utilisée, les évaluations des risques cumulatifs font l'objet d'une consultation avant la prise des décisions finales, conformément aux processus établis; il est donc essentiel que les évaluations soient transparentes et clairement communiquées.

7.0 Incertitudes et difficultés

Les évaluations des risques cumulatifs sont le résultat d'une série d'analyses complexes; il est donc inévitable que le degré d'incertitude varie d'une à l'autre. Ces sources d'incertitude peuvent être générales ou propres à des substances chimiques.

Dans le cas d'une évaluation des dangers, les sources d'incertitude générales peuvent comprendre la présomption de l'additivité des doses et de la forme semblable des courbes dose-réponse dans un groupe ayant un mécanisme commun, ou encore le manque de données sur le mode d'action. Les sources d'incertitude associées aux substances chimiques comprennent notamment la mesure dans laquelle les données toxicologiques produisent des points de départ appropriés (c'est-à-dire qui sont pertinents sur le plan temporel, sur le plan de l'âge, etc.) et le manque de connaissances concernant la pertinence pour l'humain.

Les sources d'incertitude dans les évaluations des risques cumulatifs comprennent, sans s'y limiter :

- L'exactitude de la caractérisation de l'exposition aux différentes substances chimiques.
- La connaissance de l'importance et de la nature de l'exposition concomitante à différentes substances chimiques. La persistance dans l'environnement et dans l'organisme varie d'une substance à l'autre, si bien que la durée d'exposition varie elle aussi. En d'autres termes, l'exposition peut être épisodique dans le cas d'une substance chimique et continue dans le cas d'une autre.
- La variabilité et l'incertitude des logarithmes utilisés pour estimer l'exposition, qui sont accrues dans un contexte d'exposition cumulative, peuvent mener à des surestimations de l'exposition.

8.0 Conclusions

La méthodologie de l'évaluation des risques cumulatifs est un domaine en plein essor : de plus en plus d'organismes de réglementation incorporent l'évaluation des risques cumulatifs dans leurs pratiques, et les méthodes sont appelées à évoluer au fil des évaluations des risques cumulatifs.

C'est pourquoi le présent cadre est considéré comme un point de départ pour l'élaboration continue de la méthodologie en fonction des progrès des démarches et des connaissances scientifiques.

9.0 Prochaines étapes

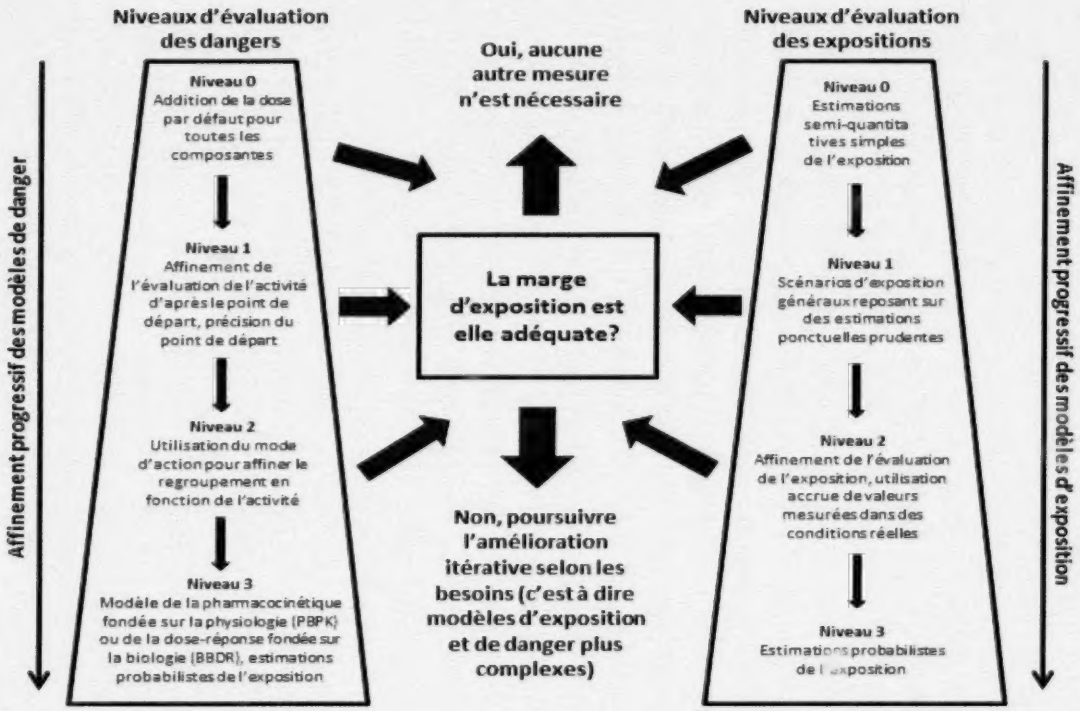
Avant de prendre une décision définitive concernant le cadre d'évaluation proposé, l'ARLA examinera tous les commentaires reçus du public en réponse au présent document. L'ARLA publiera ensuite le cadre d'évaluation, ainsi qu'un résumé des commentaires reçus à cet égard et les réponses de l'ARLA.

Annexe I Cadre de l'OMS et du PISSC concernant l'évaluation des risques liés à l'exposition combinée à plusieurs substances chimiques (adaptation de l'ouvrage de M.E. Meek et coll. [2011], *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 60 : S1-S14)

Définition de problème : évaluation des risques cumulatifs

- Quelle est la nature de l'exposition?
- Est ce qu'une exposition est probable, compte tenu du contexte?
- Est ce qu'il y a une possibilité d'exposition simultanée dans un intervalle de temps pertinent?
- Qu'est-ce qui justifie la prise en considération de composés dans un groupe d'évaluation?

Niveaux d'évaluation des expositions et des dangers



Références

Commission européenne. 2009. State of the Art Report on Mixture Toxicity – Final Report. Study Contract No. 070307/2007/485103/ETU/D.1. En ligne à : http://ec.europa.eu/environment/chemicals/effects/pdf/report_mixture_toxicity.pdf

Commission européenne. 2012. SCHER (Scientific Committee on Health and Environment Risks), SCCS (Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks), SCENIHR (Scientific Committee on Consumer Safety), Opinion on the Toxicity and Assessment of Chemical Mixtures. En ligne à : http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/environmental_risks/docs/scher_o_155.pdf

European Food Safety Authority. 2008. Opinion of the Scientific Panel on Plant Protection products and their Residues to evaluate the suitability of existing methodologies and, if appropriate, the identification of new approaches to assess cumulative and synergistic risks from pesticides to human health with a view to set MRLs for those pesticides in the frame of Regulation (EC) 396/2005. The European Food Safety Authority Journal 2008, 704, 1-84. En ligne à : http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/705.htm

Santé Canada. 2003. Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire, Document de principes SPN 2003-04, *Principes généraux sur l'élaboration des évaluations globales du risque et de l'exposition*. Numéro de catalogue H113-13/2003-4E-PDF.

Santé Canada. 2008. Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire, Document de principes SPN 2008-01, *Utilisation de facteurs d'incertitude et du facteur issu de la* Loi sur les produits antiparasitaires *dans l'évaluation des risques des pesticides pour la santé humaine*. Numéro de catalogue H113-13/2008-1E-PDF.

Santé Canada, Environnement Canada. 2015. Approche proposée pour l'évaluation des risques cumulatifs suscités par certains phtalates en vertu du Plan de gestion des produits chimiques. En ligne à : http://www.ec.gc.ca/ese-ees/default.asp?lang=Fr&n=723C9007-1

Meek, M.E., Boobis, A.R., Crofton, K.M., Heinemeyer, G., VanRaaij, M. and Vickers, C. 2011. Risk assessment of combined exposure to multiple chemicals: A WHO/IPCS framework. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 60: S1-S14.

Meek, M.E. 2013. International experience in addressing combined exposures: Increasing the efficiency of assessment. *Toxicology*, 313:185-189.

Loi sur les produits antiparasitaires (S.C. 2002, c.28) modifiée le 28 juin 2006.

United States Environmental Protection Agency. 2002. Guidance on Cumulative Risk Assessment of Pesticide Chemicals That Have a Common Mechanism of Toxicity. Office of Pesticide Programs, Washington, D.C.

United States Environmental Protection Agency. 2015. Pesticide Cumulative Risk Assessment: Framework for Screening Analysis Purpose – Draft for Comment. Office of Pesticide Programs, Washington, D.C.

Glossaire

Analogue : terme générique désignant les substances chimiques dont les structures chimiques sont étroitement apparentées. Les analogues chimiques sont des substances chimiques dont la structure moléculaire est semblable ou presque identique. Ils peuvent avoir ou non des propriétés biologiques semblables ou identiques.

Action toxique : interaction entre une substance chimique donnée et des cibles biologiques qui entraîne un effet toxique.

Dose minimale entraînant un effet nocif observé (DMENO) : plus faible degré d'exposition provoquant une modification indésirable de la morphologie, du fonctionnement, de la capacité, de la croissance, du développement ou de la durée de vie d'un organe.

Dose sans effet nocif observé (DSENO) : degré d'exposition dans un organisme auquel on n'observe aucune hausse biologiquement ou statistiquement significative de la fréquence ou de la gravité d'un effet nocif.

Effet toxique commun : effet toxique produit par deux ou plusieurs substances chimiques au même site anatomique ou physiologique (par exemple, même organe ou tissu).

Effet toxique cumulatif : modification nette de l'importance d'un effet toxique commun à la suite de l'exposition à deux ou plusieurs substances chimiques ayant un mécanisme d'action commun par rapport à son importance lorsqu'il est causé par n'importe quelle de ces substances chimiques prises individuellement.

Effet toxique : effet connu pour (ou qui devrait vraisemblablement) survenir à la suite d'une exposition à une substance chimique et dont on peut s'attendre à ce qu'il mette en péril ou affecte la qualité de vie. Exemples d'effet toxique : létalité aigüe, perte d'audition, nécrose tubulaire rénale, cardiomyopathie.

Groupe ayant un mécanisme commun : ensemble de deux ou plusieurs substances chimiques provoquant un effet toxique commun chez l'humain par la même, ou essentiellement la même, séquence d'évènements biochimiques. L'origine de l'effet toxique est donc la même, ou essentiellement la même, pour chacune des substances chimiques du groupe.

Groupe d'évaluation des risques cumulatifs : regroupement de deux ou plusieurs substances chimiques aux fins d'évaluation.

Limite inférieure de confiance de la dose de référence : dose ou concentration correspondant à un seuil de réponse prédéterminé. La dose de référence et sa limite inférieure de confiance sont toutes deux issues de la modélisation statistique des données dose-réponse.

Mécanisme de toxicité ou d'action : séquence d'évènements moléculaires aboutissant à un résultat biologique.

Mode d'action : hypothèse plausible concernant les principaux évènements mesurables par lesquels une substance chimique produit ses effets biologiques. Elle ne nécessite pas une compréhension approfondie du mécanisme d'action à l'échelle moléculaire. Pour les besoins du présent document, le mode d'action désigne les principaux évènements cytologiques et biochimiques par lesquels un pesticide est toxique chez l'humain ou des animaux de laboratoire, et non le mode d'action par lequel le pesticide est toxique pour des espèces ciblées ou visées (c'est-à-dire son action pesticide).

Parcours de résultats nocifs : représentation linéaire des principaux évènements entre un évènement moléculaire déclencheur et un effet nocif.

Poids de la preuve : évaluation qualitative qui prend en compte la nature et la qualité des renseignements scientifiques sur une substance chimique destinée à un but précis. Une évaluation fondée sur le poids de la preuve peut comporter une analyse détaillée de plusieurs éléments de données, par exemple des données issues de plusieurs essais de toxicité, des données pharmacocinétiques et des données chimiques, de même qu'une conclusion dans laquelle une hypothèse est élaborée ou retenue parmi plusieurs hypothèses.

Point de départ : dose ou concentration d'une substance chimique utilisée en toxicologie réglementaire pour estimer les expositions tolérables pour l'humain. Le point de départ est généralement fondé sur la DSENO, la concentration sans effet nocif observé (CSENO) ou la dose de référence.

Site d'action toxique : site(s) anatomique(s) et physiologique(s) où a lieu l'interaction entre la substance chimique et ses cibles biologiques qui est à l'origine de l'effet toxique.

Site de l'effet toxique : site anatomique ou physiologique spécifique (par exemple, organe ou tissu) où se produit l'effet.

Toxophore : structure ou fraction conférant une propriété toxique par une interaction avec un site moléculaire (par exemple, récepteur) dans les cellules d'un tissu ou d'un organe. Les modifications biochimiques qui en découlent perturbent les processus physiologiques du tissu ou de l'organe en question et aboutissent à un effet toxique. L'interaction entre la fraction toxophore d'une substance chimique et le site moléculaire peut être réversible ou irréversible, selon la réactivité de la substance et le site moléculaire. Dans le cas de certaines substances chimiques, la toxicité est due au métabolisme d'un substituant chimique en un toxophore. Les voies métaboliques de la toxicité sont fréquemment appelées voies de bioactivation.